

Dipeptidyl Peptidase-4 억제제와 Sodium Glucose Cotransporter 2 억제제의 새로운 안전성 이슈: 어떻게 해석하고 진료현장에 적용할 것인가?

김남훈, 김신곤

고려대학교 의과대학 내과학교실

Emerging Safety Issues of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: How to Interpret and Apply in Clinical Practice

Nam Hoon Kim, Sin Gon Kim

Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Abstract

Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors and sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors are newer classes of glucose-lowering agents that are currently widely used in clinical practice. Their glycemic efficacy and cardiovascular safety have been well proven, and recent large clinical trials even have shown cardiovascular benefits of SGLT2 inhibitors. However, data regarding drug-related long-term safety remain inconclusive. Recently, several safety issues related to DPP-4 inhibitors and SGLT2 inhibitors have been raised by cardiovascular outcome trials or post-marketing pharmacoepidemiological studies. In this review, we summarize emerging safety issues regarding the use of DPP-4 inhibitors and SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes and suggest how to interpret and apply these results to clinical practice.

Keywords: Diabetes mellitus, type 2, Dipeptidyl-peptidase IV inhibitors, Safety, Sodium glucose cotransporter 2 inhibitor

Corresponding author: Sin Gon Kim

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Korea University Anam Hospital, Korea University College of Medicine, 73 Incheon-ro, Seongbuk-gu, Seoul 02841, Korea, E-mail: k50367@korea.ac.kr

Received: Jul. 28, 2017; Accepted: Aug. 2, 2017

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2017 Korean Diabetes Association

서론

모든 의약품은 양날의 칼과 같아서 이익뿐만 아니라 위험도 가지고 있다. 따라서 안전한 의약품이란 이익-위험 비(benefit-risk ratio)가 '현 시점'에서 받아들일 수 있는 수준임을 의미한다. 현 시점이란 말을 쓴 이유는 약물의 사용 기간이 증가함에 따라 알려지지 않았던 부작용이 발견되고, 이로 인해 이익-위험비가 변화할 수 있기 때문이다. 실제로 이런 이유로 의료현장에서 널리 사용되던 중에 퇴출된 약들이 있다. 그럼에도 수많은 임상시험과 엄격한 허가 과정을 통해 시판되고 있는 의약품의 이익-위험비는 적응증에 맞추어 사용하고 주의사항들을 잘 고려한다는 전제가 있다면 상당히 양호하다 할 수 있다.

실제 임상에서 약제의 사용이 시작되면 임상시험 수준 이상으로 대상자가 많아지고, 약물에 대한 노출기간이 늘어난다. 개별 대상자 역시 상호작용이 가능한 다른 다양한 약제에 이미 노출되어 있는 경우가 적지 않다. 따라서 전임상과 임상시험 중 발견되지 않았던 약제 관련 위험이 새롭게 등장할 수 있으며, 이 경우에 약제의 이익-위험비에 변화가 초래된다. 따라서 최근에는 임상시험 자료뿐만 아니라 빅데이터 분석과 같은 약물역학(pharmacoepidemiology) 자료들이 약제의 이익-위험의 평가에 활용되고 있다.

우리나라에서도 최근 널리 사용되고 있는 dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 억제제와 sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) 억제제는 저혈당 없이 혈당을 조절할 수 있는 신약들로서, 최근 대규모 임상시험들을 통해 여러 긍정적 효과와 심혈관 안전성을 증명했으며, 특히 SGLT2 억제제의 경우 심혈관 질환 예방 효과마저 증명했다. 그러나 모든 신약이 가지고 있는 공통적인 약점은 장기적인 안전성 이슈로부터 자유롭지 못하다는 점이다. 본 시론에서는 최근 널리 사용되고 있는 DPP-4 억제제와 SGLT2 억제제의 새로운 안전성 이슈를 살펴보고, 그 해석과 진료현장에서의 적용 문제를 살펴보고자 한다.

본론

1. DPP-4 억제제의 새로운 안전성 이슈와 평가

당뇨병 자체가 췌장염과 췌장암의 발병률 증가와 밀접한 연관이 있다는 것은 잘 알려진 사실이다[1,2]. 거기에 덧붙여 특정 당뇨병 치료약제가 췌장염과 췌장암을 증가시킨다고 하면 이는 심각한 문제가 될 수 있다. 이와 관련한 이슈를 주도한 것은 Butler 그룹이다. 이들은 미국 Food and Drug Administration (FDA)에 보고된 부작용 데이터를 분석하여 DPP-4 억제제가 췌장염 및 췌장암의 위험을 증가시킨다고 하였고[3], 또한 사후 공여된 인체 췌장을 분석한 결과 sitagliptin 투여환자군에서 췌장외분비세포의 증식과 이형성이 증가하였다고 보고하였다[4].

그러나 이들 연구들은 연구방법상 불가피한 한계, 즉 보고 오류(reporting bias)나 여러 혼란 변수를 적절히 통제하지 못한 점이 지적되었다. 따라서 대규모 임상시험 결과를 기다려왔는데, 최근 발표된 SAVOR-TIMI (saxagliptin assessment of vascular outcomes recorded in patients with diabetes mellitus-thrombolysis in myocardial infarction) 53, EXAMINE (examination of cardiovascular outcomes with alogliptin versus standard of care), TECOS (trial evaluating cardiovascular outcomes with sitagliptin) 연구 결과들이 여기에 대한 시사점을 준다[5-7].

췌장염의 경우 세 연구 모두 DPP-4 억제제 치료군에서 발생빈도가 높았지만 통계적 유의성은 없었다. 그러나 세 연구를 대상으로 메타분석한 결과 DPP-4 억제제 치료군에서 위약 치료군 대비 췌장염의 위험성이 79% 통계적으로 유의하게 증가하였다(hazard ratio [HR], 1.79; 95% confidence interval [CI], 1.13~2.82) [8]. 그러나 절대 위험도의 차이는 0.13%로 2년 동안 1,000명의 환자에게 DPP-4 억제제를 사용하면 한두 사례가 더 발생할 정도의 낮은 빈도이다. 따라서 크게 우려할 이슈는 아니지만, 췌장염의 병력이 있는 경우는 사용하지 않는 것이 권고된다. 또

한 DPP-4 억제제를 투약 중인 환자에서 췌장염을 의심할 만한 증상이 있을 때는 췌장효소 및 영상검사 등 관련 검사를 시행하는 것이 필요하다. 담석, 만성음주, 고중성지방혈증 등 췌장염의 위험요인이 있는 환자들에게 사용을 자제해야 하는지에 대해서는 논란이 있다.

췌장염의 경우 SAVOR-TIMI 53 연구와 TECOS 연구를 메타분석했을 때 예상과는 달리 DPP-4 억제제 치료군에서 오히려 감소하는 경향을 보였다(HR, 0.54; 95% CI, 0.28-1.04; $P = 0.07$) [9]. 또한 영국에서 진행된 대규모 코호트 연구에서도 설폰요소제 대비 DPP-4 억제제가 췌장염의 발생빈도를 증가시키지 않았다[10]. 다만 이 연구들의 관찰기간이 평균 3년 이하로 암의 발생을 관찰하기에는 기간이 비교적 짧다는 점이 고려되어야 한다.

가장 최근에 제기된 이슈는 DPP-4 억제제와 당뇨병성 망막병증과의 관련성이다. 국내의 한 연구진은 동물실험 결과 DPP-4 억제제가 망막병증의 발병위험도를 1.5배 높이는 것으로 보고하였다[11]. DPP-4 억제제가 SDF-1 α -Src-VE-cadherin 축의 활성화를 통해 망막혈관 누출을 증가시킬 가능성이 그 기전으로 제시되었다. 또한 TECOS 연구의 supplementary data를 보면 sitagliptin 투여군에서 위약군에 비해 망막병증 사건의 발생이 21.4% 증가하였다(통계 분석 결과는 제시되지 않음) [7]. 그러나 본 연구진이 건강보험공단의 대규모 표본 코호트를 활용해 분석한 결과에 따르면(unpublished data), 당뇨병성 망막병증의 복합종결점(유리체 출혈, 광응고치료 또는 유리체절제술, 망막내 주사 치료, 혹은 실명)에 있어 DPP-4 억제제와 기타 약제 사이에 차이가 없었다(HR, 1.08; 95% CI, 0.93~1.26). 다만 DPP-4 억제제 투여 1년 내에는 31%의 위험도가 증가했다가 그 이후에는 차츰 감소하여 두 군 간의 차이가 없어졌다. 따라서 DPP-4 억제제 투여 초기에는 시력의 감소 등을 확인하고 필요하다면 안과진료 등을 통해 망막병증의 발병이나 악화 여부를 확인하는 것이 안전할 것으로 판단된다. 앞으로 DPP-4 억제제와 망막병증과의 관련성에 대한 추가 연구들을 통해 보다 명확한 증거들이 확인될 필요가 있다.

2. SGLT2 억제제의 새로운 안전성 이슈와 평가

SGLT2 억제제와 관련된 잘 알려진 부작용은 생식기계 감염이다. 여러 연구들을 통해 밝혀진 number needed to harm (NNH)은 연간 20명 정도로, 20명에게 처방할 때 한 명의 추가적인 위험이 발생할 수 있다. 개인의 위생 상태가 감염의 발생에 중요한데 우리나라나 일본에서의 발생빈도는 상대적으로 낮은 것으로 알려져 있다.

SGLT2 억제제 등장 초기에는 이 약제의 기전상 삼투성 이뇨를 통해 경도의 탈수를 일으킬 수 있고 이로 인해 신기능에 나쁜 영향을 줄 가능성이 제기되었다. 실제로 2016년 5월 FDA는 당시까지 FDA's adverse event reporting system (FAERS)을 통해 보고된 사례들을 통해 SGLT2 억제제 사용에 의한 급성신손상 가능성에 대한 경고를 추가하였다. 특히 이뇨제, 앤지오텐신 전환효소 억제제, 앤지오텐신 수용체 차단제, 혹은 비스테로이드성 소염진통제를 병용 투여하는 경우를 신기능 약화의 위험요인으로 제시하였다. 그러나 EMPA-REG (empagliflozin cardiovascular outcome event trial in type 2 diabetes mellitus patients) 연구 및 CANVAS (canagliflozin cardiovascular assessment study) 연구를 보면 오히려 SGLT2 억제제의 신장보호 효과가 확인되었다[12,13]. 신장에 대한 직접적인 효과로 tubuloglomerular feedback 메커니즘을 통해 사구체 내압을 낮춘 효과, 혈압강하 및 혈관강직도의 개선, 요산 감소, 경도의 케톤혈증 등이 신기능 보호의 기전으로 제안되었다[14]. 그러나 이들 연구들은 심혈관위험도가 높은 환자들을 대상으로 진행된 연구이고, 적극적인 모니터링 등을 통해 안전성 평가 등이 이루어진 임상시험임을 고려해야 한다. 따라서 약물역학 코호트 분석 등을 통해 실제 진료현장에서의 위험성 증가 여부를 확인할 필요가 있다.

당뇨병 케톤산증의 경우 매우 드물긴 하지만 발생 가능하다. 최근 발표된 미국 청구자료 분석 결과를 보면, SGLT2 억제제 사용 후 당뇨병성 케톤산증으로 입원한 환자의 발생빈도는 180일 추적 결과 DPP-4 억제제 대비 2.2배(4.9 vs. 2.2/1,000 person-years; HR, 2.2; 95% CI, 1.4~3.6) 높

은 것으로 나타났다[15]. 절대적인 발생빈도가 높지는 않지만 EMPA-REG 연구나 CANVAS 연구(canagliflozin vs. placebo, 0.6 vs. 0.3/1,000 person-years; HR, 2.33; 95% CI, 0.76~7.17)에서 관찰되었던 빈도보다는 상당히 높아서 실제 진료 현장에서는 좀더 주의를 요한다. 따라서 SGLT2 억제제 투약 후 환자가 메스꺼움과 구토, 복통, 전신무력감이나 호흡곤란 등을 호소할 경우, 특히 환자가 칼로리 섭취를 줄이거나 과음한 경우, 체장 기능이 나빠거나 인슐린 용량을 줄인 경우라면 케톤산증의 가능성을 고려하고 감별진단할 필요가 있다.

CANVAS 연구를 통해 하지절단이라는 새로운 안전성 이슈가 제기되었다[13]. 카나글리플로진 투여군에서 위약군 대비 하지절단의 위험성이 약 2배 증가하였고(HR, 1.97; 95% CI, 1.41~2.75), 절단의 71%는 발가락과 중족골(trans-metatarsal)에서 발생하였다. 특히 과거 절단을 경험한 경우나 말초혈관질환을 앓고 있는 경우 위험도가 더욱 증가하였다. 다만 절대적인 위험도는 높지 않아(canagliflozin vs. placebo, 6.3 vs. 3.4/1,000 person-years; HR, 1.97; 95% CI, 1.41~2.75) NNH는 연간 333명이었다. 이를 다른 방식으로 환산해보면 5년 동안 1,000명의 환자들을 치료할 경우 15명의 추가적인 하지절단이 발생할 수 있고, 반대급부로 23명의 심혈관질환, 16명의 심부전으로 인한 입원, 17명의 신장합병증을 예방할 수 있다. 따라서 카나글리플로진의 전반적인 이익-위험비는 양호하다고 하겠다.

하지절단의 이슈가 발생한 후 다른 SGLT2 억제제인 다파글리플로진이나 엠파글리플로진의 경우는 어떠할지 주목되었다. 다파글리플로진의 제2상, 3상 임상연구 30개를 메타분석한 결과 하지절단 비율은 위약과 다파글리플로진 군에서 각각 0.2%와 0.1%였다[16]. 또한 EMPA-REG 연구에서의 하지절단 비율은 위약과 엠파글리플로진 군에서 각각 1.8%와 1.9%였다. 따라서 두 약제의 경우 현재까지는 하지절단과의 관련성이 명확하지 않다. 다만 CANVAS 연구를 통해 하지절단 이슈가 불거지기 전까지는 하지절단이 special interest로 보고되지 않았을 것이므로, 실제보다 저

평가되었을 수 있음을 고려해야 한다. 따라서 현재 진행 중인 다파글리플로진의 DECLARE 연구(17,000명을 대상으로 4.5년간 진행 예정) 결과가 나오면 하지절단 이슈가 SGLT2 억제제의 계열효과인지 아닌지가 보다 분명해질 것으로 보인다.

카나글리플로진이 하지절단을 증가시킨 기전과 관련해서 아직 알려진 게 없다. 다만, 하지의 혈류가 좋지 않은 경우 약제 사용 후 체액감소에 따른 혈액 내 점성도의 증가가 혈액순환을 더욱 악화시키고 이로 인해 말초혈관의 혈전이나 폐쇄에 따른 절단이 증가했을 가능성이 하나의 가설로 제시되고 있다. 여러 SGLT2 억제제 중 유독 카나글리플로진에서만 이런 현상이 관찰되는 이유로는 이 약제가 SGLT2/SGLT1 선택성이 상대적으로 약해, 효과가 강한 만큼 부작용도 더 많았을 가능성을 고려할 수 있으나 현 시점에서는 기전이 분명치 않다.

3. 약물 안정성 평가: 약물역학과 빅데이터 분석, 그 한계와 주의점

이미 허가되어 사용되고 있는 약물의 안정성을 평가할 때, 잘 고안된 대규모 중재연구뿐만 아니라 다양한 관찰연구 결과들이 세심하게 고려되고 상호보완적으로 평가되어야 한다. 허가 후 진료 현장에서 사용되다가 취소된 viox, rimonabant, sibutramin 등 여러 약제들의 안전성 이슈들도 이런 과정을 통해 제기되었다.

약제의 안정성 평가를 위해 최근에 많이 활용되고 있는 방법이 약물역학으로, 약물역학은 역학(epidemiology)과 임상약리학(clinical pharmacology)이 접목된 학문 분야이다[17]. 약물역학은 건강-질병 현상의 여러 가능한 요인들 가운데 특히 약물을 연구대상으로 삼아 약물복용과 질병발생 간의 관련성을 분석하는 데 역학적인 지식과 연구방법론을 적용하는 새로운 학문 분야이다.

약물역학은 통상 가장 높은 근거 수준의 연구로 평가되는 대규모 무작위배정 연구와 달리 관찰연구가 갖는 한계점—비교군의 상이함, 모든 혼란변수의 교정 불가, 발견편향

(detection bias) 등—을 갖고 있다. 반면에 임상시험과 달리 관찰 대상자의 제한이 없으며, 개별 대상에서 평생 약물 노출에 따른 이익 및 위험에 대한 관찰이 가능하며, 실제 진료 현장을 잘 반영하는 연구라는 장점이 있다.

당뇨병 약제는 대개의 경우 평생 복용하게 되는데, 그런 만큼 장기적인 사용에 따른 이익뿐만 아니라 위험도 역시 세심하게 고려되어야 한다. 약물역학은 그런 의미에서 당뇨병 영역에서 중요할 수 있다. 약물에 대한 장기적 노출 효과와 위험을 확인할 수 있고, 실제 현장에서 병용하여 사용하고 있는 다양한 약제들로 인한 영향을 평가할 수 있기 때문이다.

최근 들어서는 빅데이터 분석이 약물역학의 중요한 도구로 활용되고 있다. 빅데이터 분석은 특히 국가 단위의 추세를 보기에 유용하나, 진단코드가 정확하지 않을 수 있고 다양한 혼란변수의 보정여부가 결과 및 해석에 영향을 줄 수 있다. 또한 인과관계(causality)가 명확하지 않을 수 있다. 따라서 빅데이터 분석을 위한 가설 설정부터 분석, 결과 해석에 이르기까지 관련 연구자들의 협업을 통해 약물안전성 문제를 세심하게 들여다보아야 한다. 그리고 자신들의 연구가 가진 의의뿐만 아니라 제한점을 명확하게 제시해야 한다. 그렇지 않으면 아반디아 사태에서 보듯이 설익은 안전성 이슈가 사회적 파장을 일으키고 오히려 환자건강에 나쁜 영향을 줄 수도 있다[18].

결론

당뇨병 치료약제와 관련된 안정성 이슈는 새로운 것이 아니며 수십 년 동안 지속되어왔다. 당뇨병은 완치가 안 되는 병으로 당뇨병 약제도 대개 평생 복용하게 되는데, 그런 만큼 장기적인 사용에 따른 이익뿐만 아니라 위험도가 세심하게 고려되어야 한다. 전임상 및 임상 시험을 통해 수많은 자료를 만들고 이를 토대로 허가를 받은 약제들의 이익-위험비는 상당히 양호하다. 따라서 특정 약제의 새로운 안전성 이슈가 발표되었을 때 과민하게 반응할 필요는 없다. 다만 식약처 등에 의해서 새로운 경고가 추가되었다면, 그 이

유와 맥락을 살펴보고 내가 치료하는 환자들에게 실제적 위험이 될 수 있을지 여부를 고려해봐야 한다. 그리고 이를 기반으로 개별 환자에게 어울리는 최상의 이익-위험비를 가질 수 있는 치료 약제를 선택하는 것이 중요하다.

덧붙여 당뇨병 치료제의 안정성 이슈를 다룰 때는 당뇨병 자체가 가지고 있는 합병증의 위험성과 사용 가능한 다른 약제의 이익-위험도를 함께 고려해야 한다. 당뇨병 약제의 위험성 이슈 때문에 투약을 주저하게 된다면 당뇨병 자체로 인한 합병증 위험을 증가시켜 소탐대실이 될 수 있기 때문이다.

REFERENCES

1. Everhart J, Wright D. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis. *JAMA* 1995;273:1605-9.
2. Noel RA, Braun DK, Patterson RE, Bloomgren GL. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Care* 2009;32:834-8.
3. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 2011;141:150-6.
4. Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T, Dawson DW, Atkinson M, Butler PC. Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors. *Diabetes* 2013;62:2595-604.
5. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederick R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenson O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and

- cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26.
6. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Cushman WC, Zannad F; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327-35.
 7. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR; TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232-42.
 8. Tkáč I, Raz I. Combined analysis of three large interventional trials with gliptins indicates increased incidence of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2017;40:284-6.
 9. Buse JB, Cavazzoni P, Hornbuckle K, Hutchins D, Breier A, Jovanovic L. A retrospective cohort study of diabetes mellitus and antipsychotic treatment in the United States. *J Clin Epidemiol* 2003;56:164-70.
 10. Azoulay L, Filion KB, Platt RW, Dahl M, Dormuth CR, Clemens KK, Durand M, Juurlink DN, Targownik LE, Turin TC, Paterson JM, Ernst P; Canadian Network for Observational Drug Effect Studies Investigators. Incretin based drugs and the risk of pancreatic cancer: international multicentre cohort study. *BMJ* 2016;352:i581.
 11. Lee CS, Kim YG, Cho HJ, Park J, Jeong H, Lee SE, Lee SP, Kang HJ, Kim HS. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor increases vascular leakage in retina through VE-cadherin phosphorylation. *Sci Rep* 2016;6:29393.
 12. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323-34.
 13. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017. doi: 10.1056/NEJMoa1611925. [Epub ahead of print]
 14. Fioretto P, Zambon A, Rossato M, Busetto L, Vettor R. SGLT2 inhibitors and the diabetic kidney. *Diabetes Care* 2016;39 Suppl 2:S165-71.
 15. Fralick M, Schneeweiss S, Patorno E. Risk of diabetic ketoacidosis after initiation of an SGLT2 inhibitor. *N Engl J Med* 2017;376:2300-2.
 16. Jabbour SA, Seufert J, Scheen AJ, Bailey CJ, Karup C, Langkilde AM. Safety update on dapagliflozin (DAPA) across the phase 2b/3 clinical trial program. Paper presented at: American Diabetes Association 77th Scientific Sessions; 2017 Jun 9-13; San Diego, USA. Abstract (No. 2017-A-4681-Diabetes).
 17. Korean Society of Pharmacoepidemiology and Risk Management. *Pharmacoepidemiology*. Seoul: Seoul National University Press; 2011.
 18. Shi L, Zhao Y, Szymanski K, Yau L, Fonseca V. Impact of thiazolidinedione safety warnings on medication use patterns and glycemic control among veterans with diabetes mellitus. *J Diabetes Complicat* 2011;25:143-50.